

Aus den Forschungslaboratorien
der Schering AG
Berlin/Bergkamen
Hauptdepartement Endokrinpharmakologie
Leiter: Prof. Dr. F. Neumann

**UNTERSUCHUNG
ZUR ORGANSPEZIFISCHEN WIRKUNG
VERSCHIEDENER ANDROGENE AM SYRISCHEN
GOLDHAMSTER**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Hartwig Milde
aus Beeck
~~Hilber~~
Berlin 1984



Aus dem Nachlass des Verstorbenen
Herausgegeben von
Herausgeber
Verlag

Verlag
Herausgeber

Für meine Mutter

Herausgeber

von

Verlag
Herausgeber

Herausgeber

von

Verlag

Herausgeber



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG
Berlin/Bergkamen

Hauptdepartement Endokrinpharmalogie

Leiter: Prof. Dr. F. Neumann

Untersuchung zur organspezifischen Wirkung verschiedener
Androgene am syrischen Goldhamster

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Hartwig Milde

aus Beeck

Berlin 1984

Referent: Prof. Dr. F. Neumann

Korreferent: Prof. Dr. R. Kaden

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 3. 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	5
1.1. Lokalisation und Bedeutung der Talgdrüsen	5
1.2. Hormonabhängigkeit der Talgdrüsen	5
1.3. Endokrine Steuerung der Prostata und Samenblase	5
1.4. Wirkungsweise der Steroidhormone auf zellulärer Ebene	6
1.5. Androgenmetabolismus in der Haut	7
1.6. Fragestellung dieser Arbeit	8
1.7. Tierexperimentelle Modelle	10
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	12
2.1. Tiermaterial und Tierhaltung	12
2.2. Behandlung der Tiere	12
2.3. Bestimmung der Organgewichte	15
2.4. Fixation der Ohren	15
2.5. Histologie und Planimetrie	15
2.5.1. Auswahl des zu untersuchenden Gewebsmaterials	15
2.5.2. Herstellung und Färbung der Sagittalschnitte	16
2.5.3. Planimetrie	17
2.6. Statistische Methoden	17

3. ERGEBNISSE

19

3.1. Ergebnisse der Untersuchungen

19

3.1.1. Untersuchung der Talgdrüsenfläche

19

3.1.2. Untersuchung der Flankenorgane

19

3.1.3. Untersuchung der Prostata

20

3.1.4. Untersuchung der Samenblase

20

3.2. Ergebnisse der statistischen Untersuchungen

20

3.2.1. Untersuchung der Relativen Wirksamkeit

21

- Ohrtalgdrüsen und Flankenorgan -

3.2.2. Ergebnisse der Regressionsanalyse

21

- Ohrtalgdrüsen und Flankenorgan -

3.2.3. Untersuchung der Relativen Wirksamkeit

22

- Samenblase und Prostata -

3.2.4. Ergebnisse der Regressionsanalyse

22

- Samenblase und Prostata -

4. DISKUSSION

34

5. ZUSAMMENFASSUNG

40

6. LITERATUR

41

7. DANKSAGUNG

47

8. LEBENS LAUF

48

1. EINLEITUNG

1.1. Lokalisation und Bedeutung der Talgdrüsen

Talgdrüsen sind holokrin sezernierende Drüsen, die im Corium der Haut lokalisiert sind. Ihr Sekretionsprodukt ist der Talg, ein Gemisch aus Fetten, Zellen, freien Säuren und anderen Bestandteilen. Als schützender Film die Haut bedeckend verhindert der Talg vor allem deren Austrocknung.

1.2. Hormonabhängigkeit der Talgdrüsen

Größe und Aktivität der Talgdrüsen werden durch Androgene gesteuert. Während bei Versuchstieren der Androgeneinfluß eine Vergrößerung der Talgdrüsen zu Folge hat, führt Kastration zu einer Atrophie bei gleichzeitiger Funktionseinschränkung der Talgdrüsen (DE GRAAF 1943, LAPIERE 1953, HAMILTON und MONTAGNA 1950).

Ursache für die Steigerung der Talgproduktion ist die erhöhte mitotische Aktivität der Talgdrüsenzellen unter Androgeneinfluß, die schließlich zu einem vermehrten Fettgehalt von Haut und Haaren führt (EBLING 1957, 1967).

1.3. Androgene Wirkungen auf Prostata und Samenblase

Vergleichbare stimulierende Wirkungen lassen sich unter Androgeneinfluß bei den klassisch androgenen Zielorganen Samenblase und Prostata beobachten. Auch hier kommt es zu einer Erhöhung der Mitoserate, einer Zunahme der sekretorischen Aktivität, einer Epithelhyperplasie bei gleichzeitigem Erhalt von Epithelhöhe und Hypertrophie der

Einzelzellen (ROBEL, et. al. 1971). Folge der Proliferation ist eine Erhöhung des Organgewichtes.

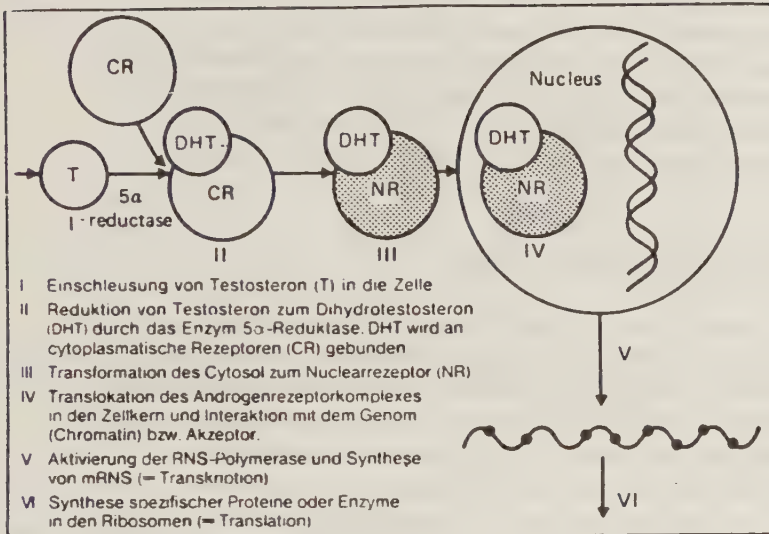
1.4. Wirkungsweise der Steroidhormone auf zellulärer Ebene

Es gilt heute als gesichert, daß das Cytoplasma steroidhormonsensibler Zellen das Reservoir von spezifischen Rezeptoren (=Effektorproteinen) darstellt. Steroidhormone wirken nur in solchen Geweben, die diese Rezeptoren aufweisen.

Man hat heute folgende Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Steroidhormone: Zunächst wird das Hormon von der Zelle aufgenommen und an dem dort vorhandenen Cytosolrezeptor gebunden. Es folgt die Umwandlung des Cytosolrezeptors in den Nuklearrezeptor, der dann als Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern eingeschleust wird. Hier kommt es schließlich zu der hormonspezifischen Beeinflussung der DNA einschließlich deren Transkription durch RNA - Polymerase. Die entstehende m-RNA induziert schließlich die Proteinsynthese an den Ribosomen. Androgene und andere Steroidhormone begünstigen unter physiologischen Bedingungen die Synthese ihrer eigenen Rezeptoren (BONNE und RAYNAUD 1977).

(siehe Abb. 1)

ABB.: 1



1.5. Androgenmetabolismus in der Haut

Hoden, Nebennierenrinde und in geringem Umfang das Ovar gelten als Hauptbildungsorte für Androgene. Doch auch in der Haut findet ein nennenswerter Androgenstoffwechsel statt. Der Nachweis wichtiger Enzyme der Testosteron- bzw. Dihydrotestosteron-Synthese ist gelungen.

Dehydroepiandrosteron (DHEA), ein Precursor der Androgenbiosynthese wird von dem in der Haut nachweisbaren Enzym 3- β -ol-Dehydrogenase in Androstendion umgewandelt (GRAEF und NEUMANN 1975).

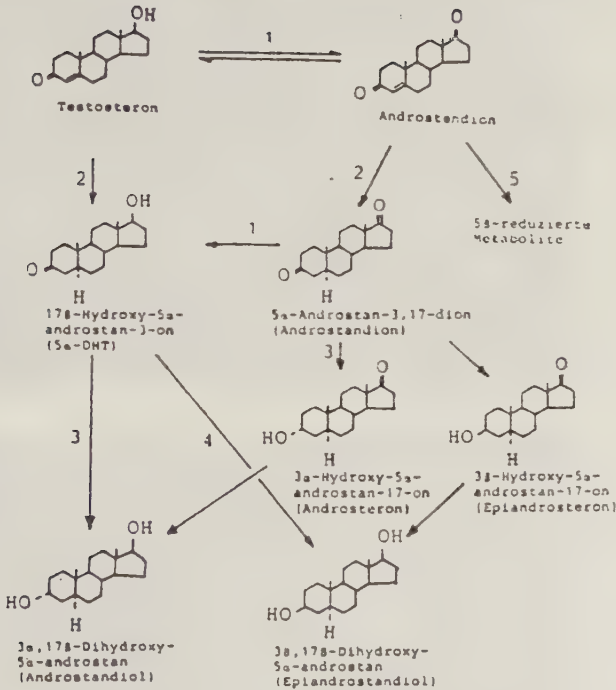
COOK (1963) wies das Enzym 17- α -Hydro-Steroid-Dehydrogenase nach, das die Umwandlung von Androstendion in Testosteron katalysiert.

Entscheidend war jedoch der Nachweis der 5- α -Reductase (WILSON und WALKER 1969, GOMEZ und FROST 1972). Dieses Enzym katalysiert die Bildung von Dihydrotestosteron (DHT) aus Testosteron. Man nimmt heute an, daß eine unphysiologisch hohe Aktivität dieses Enzyms einen wichtigen pathogenetischen Faktor bei der Entstehung der menschlichen Akne darstellt (SANSON und REISNER 1972).

1.6. Fragestellung dieser Arbeit

Zwischen Haut, Prostata und Samenblase scheinen möglicherweise beträchtliche quantitative, kaum aber qualitative Unterschiede hinsichtlich Androgenbiosynthese und Androgenstoffwechsel zu bestehen (NEUMANN et. al. 1979).

Ausgangspunkt für diese Arbeit bilden die Beobachtungen von NEUMANN et. al. (1979), die ein quantitativ unterschiedliches Ansprechen der Zielorgane Haut und akzesorische Geschlechtsdrüsen registrierten. Sie stellten fest, daß die Talgdrüsenstimulation kastrierter männlicher Hamster bei DHT-Substitution stärker ausgeprägt ist als bei der Injektion von Testosteronpropionat in gleicher Dosis, hinsichtlich der Effekte auf die Prostata aber beide Androgene sich umgekehrt verhielten. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit sollen die androgenen Wirkungen von sechs verschiedenen Steroiden, gemessen an der unterschiedlichen Stimulierung von Hauttalgdrüsen, Prostata und Samenblase, untersucht werden. Ziel der Untersuchung ist es, eine Hierarchie dieser Androgene innerhalb der genannten Organsysteme zu beschreiben. Es handelt sich um folgende Substanzen: Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstandion, Androstendion, 3- α -Androstandiol, 3- β -Androstandiol. Strukturformeln und Metabolismus sind in Abbildung 2 dargestellt.



- 1 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
- 2 NADPH₂: Δ^4 -5 α -3-Ketosteroid-Oxidoreduktase
- 3 NADPH₂: 3 α -Ketosteroid-Oxidoreduktase
- 4 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
- 5 5 β -Reduktase

Abb.: 2: Metabolismus des Testosterons

1.7. Tierexperimentelle Modelle

Das Flankenorgan des syrischen Goldhamsters ist ein bewährtes Modell zur Toxischen und systemischen Testung verschiedener androgener und antiandrogener Substanzen (BURDICK und HILL 1970, FROST und GOMEZ 1975). Bei diesem Organ handelt es sich um paarig angelegte Areale im Flankenbereich, die sich aus einer Ansammlung großer Talgdrüsen zusammensetzen. Sie sind makroskopisch gut erkennbar durch eine im Vergleich zur übrigen Haut stärkere Pigmentation und somit leicht zu präparieren. Bei männlichen Tieren sind die Flankenorgane wesentlich stärker entwickelt als bei weiblichen, ein Zeichen ihrer ausgeprägten Androgenabhängigkeit (HAMILTON und MONTAGNA 1950, MÄRKEL 1952). Weitere Merkmale androgener Abhängigkeit sind Verkleinerung und Depigmentation nach Kastration männlicher Tiere.

Wichtige Stoffwechselleistungen im Flankenorgan wie die Bildung von DHT aus Testosteron durch eine hohe 5- α -Reductase-Aktivität, ebenso wie das Vorhandensein spezifischer DHT-Rezeptoren wurden nachgewiesen (ADACHI und TAKAYASU 1972).

Auch das Talgdrüsen-Ohr-Modell erweist sich als gutreproduzierbares Prüfmodell zum Nachweis androgener Wirkungen (PLEWIG und LUDERSCHMIDT 1977). Die Talgdrüsen, zahlreich an der Ventralseite des Hamsterohres gelegen, zeigen große morphologische Ähnlichkeiten in Aufbau und Sekretionsmodus mit menschlichen Talgdrüsen (siehe Abbildung 3 und 4).

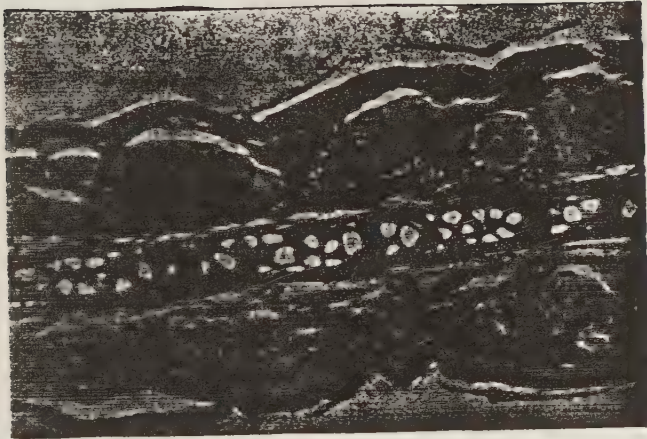


ABB. 3 und 4: Stimulierte Ohrtalgdrüsen eines intakten männlichen Hamsters (oben), atrophisierte Ohrtalgdrüsen eines kastrierten männlichen Hamsters (unten).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiermaterial und Tierhaltung

Als Versuchstiere dienten sechs Wochen alte, geschlechtsreife männliche SPF-Goldhamster (Züchter: Fa. Höchst AG, Frankfurt/Main) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 80 bis 110 g.

Jeweils 5 Tiere wurden in Makrolonkäfigen bei konstanter Umgebungstemperatur (21° C) und regelmäßigen Licht-Dunkelrhythmus (14/10-stündlich) gehalten.

Die Tiere erhielten als Haltungsdiät Altromin-Trockenfutter (Fa. Altromin, Lage) und Wasser.

2.2. Behandlung der Tiere

Eine Woche nach Kastration begann die Behandlungsphase, die sich insgesamt auf einen Zeitraum von 21 Tagen erstreckte.

18 Gruppen à 10 Tiere wurden jeweils 3 verschieden hohe Dosierungen der einzelnen Substanzen verabreicht. Die Applikation erfolgte als subcutane Injektion. Drei Substanzen, nämlich Androstendion, Androstandion und 3- β -Androstandiol wurden wegen der zu erwartenden geringeren androgenen Wirksamkeit in höheren Konzentrationen von 1 mg, 3 mg und 10 mg verabreicht. Bei den als stark wirksamen bezeichneten Androgenen wurden Konzentrationen von 0,03 mg, 0,1 mg und 0,3 mg verwendet. Während 5 Substanzen in einem Volumen von 0,1 ml/Tag/Tier verabreicht wurden, mußte eine Substanz - 3- β -Androstandiol - wegen geringerer Löslichkeit im doppelten Injektionsvolumen von 0,2 ml/Tag/Tier appliziert werden. 4 weitere Gruppen dienten

als Lösungsmittelkontrollen. Das Lösungsmittel war in allen Fällen Rizinusöl-Benzyl-Benzoat im Verhältnis 9:1. Tabelle 1 stellt die Behandlung der einzelnen Untersuchungsgruppen dar.

Behandlungs- gruppe	Geschlecht	Name der Substanzen	Dosierung (mg / Injektionsvol.)
1	♂	Dihydrotestosteron	0.03 mg/0.1 ml
2	♂		0.1 mg/0.1 ml
3	♂		0.3 mg/0.1 ml
4	♂	Testosteronpropionat	0.03 mg/0.1 ml
5	♂		0.1 mg/0.1 ml
6	♂		0.3 mg/0.1 ml
7	♂	3- α -Androstandiol	0.03 mg/0.1 ml
8	♂		0.1 mg/0.1 ml
9	♂		0.3 mg/0.1 ml
10	♂	Androstandion	1 mg/0.1 ml
11	♂		3 mg/0.1 ml
12	♂		10 mg/0.1 ml
13	♂	Androstendion	1 mg/0.1 ml
14	♂		3 mg/0.1 ml
15	♂		10 mg/0.1 ml
16	♂	3- β -Androstandiol	1 mg/0.2 ml
17	♂		3 mg/0.2 ml
18	♂		10 mg/0.2 ml
19	♂	Rizinusöl-Benzylbenzoat	0.1 ml
20	♂		0.1 ml
21	♂		0.2 ml
22	♂		0.2 ml

Tabelle 1: Behandlung der einzelnen Untersuchungsgruppen

2.3. Bestimmung der Organgewichte

Nach Abschluß der Behandlungsphase wurden die Tiere gewogen und in Äthernarkose getötet. Prostata und Samenblase wurden präpariert und das Feuchtgewicht bestimmt. Nach Enthaarung im Flankenbereich wurde das rechte Flankenorgan ebenfalls präpariert und gewogen.

2.4. Fixation der Ohren

Beide Ohren wurden am Kopfansatz abgetrennt und in Formalin nach LILLIE fixiert.

2.5. Histologie und Planimetrie

2.5.1. Auswahl des zu untersuchenden Gewebeareals

Die Talgdrüsengröße wurden nach dem von PLEWIG und LUDERSCHMIDT (1977) entwickelten Hamsterohr-Modell durch Planimetrie ermittelt. Diese Meßmethode erweist sich als relativ empfindlich und ist mit einem geringen Fehler von weniger als 3 % belastet.

Aussagekraft und Vergleichbarkeit der mittels Planimetrie gewonnenen Ergebnisse setzen ein standardisiertes Vorgehen bei der Gewebsementnahme voraus. Bestimmend für die Auswahl des Gewebebezirkes, der den planimetrischen Messungen unterzogen werden sollten, waren Untersuchungen über Talgdrüsengröße und Verteilung der Drüsen im gesamten Ohr von SCHRÖDER (1980): Die Ventralseite des Ohres wurde hierzu anhand anatomisch fixierter Punkte in sechs Areale eingeteilt. Abbildung 5 veranschaulicht diesen Vorgang.

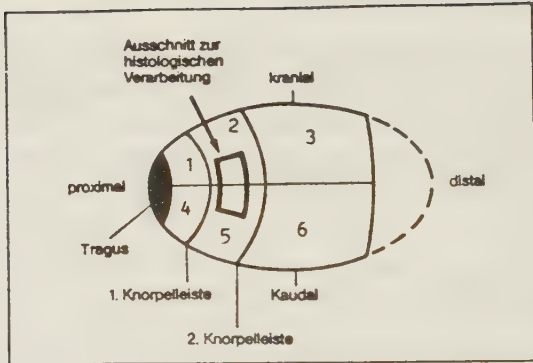


ABB. 5 Hamsterohr schematisch, der Ausschnitt zur histologischen Verarbeitung ist eingezeichnet (modifiziert nach SCHRÖDER, 81)

Nach Gewebsementnahme aus jedem Areal mittels Stanze und histologischer Aufarbeitung wurden Anzahl und Größe der Talgdrüsen bestimmt und die Ergebnisse der planimetrischen Messung einer multivarianten Varianzanalyse unterzogen. Hinsichtlich Anzahl und Größe der Drüsen wurden zwischen den einzelnen Arealen signifikante Unterschiede ermittelt; die Areale 2 und 5 der Abbildung 5 erwiesen sich jedoch als identisch. Deshalb wurde Gewebe aus diesem Bereich für die weiteren Untersuchungen verwendet.

2.5.2. Herstellung und Färbung der Sagittalschnitte

Das mit einer Stanze (Lochgröße 7 x 3 mm) gewonnene Gewebe wurde 2 Tage in Formalin nach LILLIE fixiert und nach Wässerung von 2 Stunden Dauer im Autotechnicon über Nacht mit Alkohol entwässert. Nach Entfernung des Alkohols mit Xylol erfolgte die Durchtränkung der Gewebs-

stücke mit Paraffin und schließlich deren Einbettung in Paraffinblöcke. Mit einem mechanischen Mikrotom wurden 4 μ dicke Sagittalschnitte angefertigt, auf Objektträger gezogen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

2.5.3. Planimetrie

Die planimetrischen Messungen wurden bei 150-facher Vergrößerung mit dem Flächenmeßgerät MOP-AM-02 (Fa. Kontron, München) durchgeführt. Dieses Gerät gestattet die Berechnung der realen Fläche in mm^2 unter Einbeziehung eines Vergrößerungsfaktors, der vorher mit einem Meßobjekt zu bestimmen war.

Nur die Drüsenflächen auf der Ventralseite des Ohres wurden gemessen; im Unterschied zur Doralseite weist sie keine Muskelzellen auf und ist somit gut zu differenzieren. Ein Raster im Okular begrenzte das Feld, das für die Messung der Talgdrüsenfläche vorgesehen war. Die Längsseite des Rasters wurde an die Ventralseite des Knorpels angelegt und die Größe aller Talgdrüsen bestimmt, die sich innerhalb des Rasters befanden. Pro Sagittalschnitt wurden so 5 Felder ausgewertet.

2.6. Statistische Methoden

Ein Randomisierungsplan bestimmte die Zuordnung der Versuchstiere zu den einzelnen Behandlungsgruppen. Für jede Behandlungsgruppe wurden 10 Tiere eingesetzt. Es gab keine Ausfälle durch Krankheit oder Tod einzelner Tiere im Behandlungszeitraum.

Für jede Substanz wurde ein Dosis-Wirkungs-Diagramm erstellt.

Lag keine signifikante Abweichung von der Linearität vor, erfolgte die Untersuchung der Parallelität der

Dosis-Wirkungs-Kurven. Sie gestattete die Berechnung der Relativen Wirksamkeit, wobei die Wirkungen aller Substanzen miteinander verglichen werden unter der Bedingung gleicher Konzentration (FINNEY 1963).

Als Signifikanzschwelle wurde ein Irrtumsrisiko von
= 5 % ($p < 0.05$) angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Ergebnisse der Untersuchungen

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Ergebnisse der Untersuchungen der Talgdrüsen, Prostata und Samenblase. In den Abbildungen 6-9 werden sie graphisch dargestellt.

3.1.1. Untersuchung der Talgdrüsenfläche

Die im folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich nur auf die jeweils höchsten verabreichten Konzentrationen der einzelnen Substanzen. Die übrigen Ergebnisse sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen.

Von den in niedrigen Konzentrationen angesetzten stark wirksamen Androgenen führten DHT und 3- α -Androstandiol zu einer ausgeprägten, annähernd gleich starken Vergrößerung der Talgdrüsenfläche. Die Mittelwerte entsprechend den jeweils höchsten Dosierungen betragen 0.363 mm² für DHT und 0.352 mm² für 3- α -Androstandiol. Demgegenüber wies Testosteronpropionat (0.3 mg) eine deutlich geringere Stimulation der Talgdrüsen bei einem Mittelwert der gemessenen Flächen von 0.239 mm² auf.

Bei den schwach wirksamen in höherer Konzentration verabreichten Androgenen ergibt sich folgende Rangfolge: Androstandion mit einem Mittelwert von 0.407 mm², gefolgt von Androstendion 0.388 mm² und 3- β -Androstandiol mit Werten von 0.262 mm².

3.1.2. Untersuchung der Flankenorgane

Die erwartungsgemäß stark wirksamen Androgene DHT und 3- α -Androstandiol beeinflussen das Gewicht der Flanken-

organe in etwa gleichem Ausmaß: Mittelwerte von 61.7 mg für DHT und 63.6 mg für 3- α -Androstandiol stehen einem wiederum deutlich geringeren Wert von 49.1 mg für Testosteronpropionat gegenüber.

Bei den schwach wirksamen Androgenen dominiert erneut Androstandion mit einem Wert von 90.2 mg, es folgen 3- β -Androstandiol und Androstendion mit Werten von 80.0 mg bzw. 66.5 mg.

3.1.3. Untersuchung der Prostata

Bei der Prostata beeinflußt Testosteronpropionat das Feuchtgewicht am stärksten bei einem Mittelwert von 430.7 mg. 3- α -Androstandiol und DHT mit Werten von 417.7 mg und 413.8 mg stimulieren das Organ fast ebenso stark.

Androstendion mit einem Wert von 583.1 mg übertrifft bei den schwachen Androgenen in seiner Wirkung 3- β -Androstandiol und Androstandion mit Werten von 488 mg und 438 mg.

3.1.4. Untersuchung der Samenblase

Die Rangfolge sowohl bei den stark als auch bei den schwach wirksamen Androgenen ist im Vergleich zur Prostata identisch.

Mittelwerte der Ergebnisse für Testosteronpropionat: 1254 mg, DHT: 1102 mg, 3- α -Androstandiol: 763 mg, Androstendion: 1259 mg, Androstandion: 1028 mg, 3- β -Androstandiol 981 mg.

3.2. Ergebnisse der statistischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen der Relativen Wirksamkeiten der einzelnen Substanzen sind in den Tabellen 4-7 aufgeführt.

3.2.1. Untersuchung der Relativen Wirksamkeiten

-Ohrtalgdrüsen und Flankenorgan-

Zwischen DHT und 3- α -Androstandiol besteht in beiden Organen kein signifikanter Unterschied, da der wahre Wert für die Relative Wirksamkeit sich um den Wert 1 bewegt (statistisch errechneter Wert für das Flankenorgan 0.7609, untere VG (Vertrauensgrenze) 0.4947, obere VG 1.1397, für die Talgdrüsen 1.2028, untere VG 0.7139, obere VG 2.0875). Bei der Gegenüberstellung von Testosteronpropionat und Androstendion, ein allgemein als schwach eingestuftes Androgen, ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Der wahre Wert der Relativen Wirksamkeit für das Flankenorgan lag hier zwischen 0.4461 untere VG und 3.6642 obere VG, bei einem statistischen Wert von 1.6434, für die Talgdrüsen 0.3781, untere VG 0.035, obere VG 1.316.

Die Bewertung der Relativen Wirksamkeiten von 3- β -Androstandiol und Androstendion ergab eine im Vergleich zu den übrigen Substanzen nur schwach ausgeprägte androgene Wirksamkeit.

3.2.2. Ergebnisse der Regressionsanalyse

-Ohrtalgdrüsen und Flankenorgan-

Die Regressionsanalyse ergab in fast allen Fällen keine signifikante Abweichung von der Linearität ($p > 0.05$) bei hochsignifikanter Regression ($p < 0.01$).

Ausnahmen waren bei den Talgdrüsen zu beobachten. Bei der Substanz Androstendion errechnete sich eine leichte Abweichung von der Linearität (p zwischen 0.05 und 0.01), bei der Substanz Androstandion nur eine signifikante Regression (p zwischen 0.05 und 0.01).

3.2.3. Untersuchung der Relativen Wirksamkeiten

-Samenblase und Prostata-

Die dominierende Rolle von Testosteronpropionat gegenüber DHT war bei der Samenblase relativ ausgeprägt (statistisch errechneter Wert der Relativen Wirksamkeit von 2.0472 bei unterer VG von 1.5019, oberer VG 2.8990).

Bei der Prostata ergab sich kein signifikanter Unterschied von Testosteronpropionat gegenüber DHT. Der wahre Wert der Relativen Wirksamkeit liegt zwischen 0.6512 untere VG und 1.990 obere VG.

Das an den Hauttalgdrüsen erstaunlich stark wirksame Androstandion ist an der Samenblase nahezu unwirksam. Die Berechnung der Relativen Wirksamkeit von Androstandion gegenüber 3- β -Androstandiol ergab keinen signifikanten Unterschied (Relative Wirksamkeit 1.2943, untere VG 0.5848, obere VG 3.1529).

Eine Berechnung der Relativen Wirksamkeiten für 3- α -Androstandiol und 3- β -Androstandiol an der Prostata ließ sich nicht durchführen, da eine hochsignifikante Abweichung von der Parallelität gegeben war.

3.2.4. Ergebnisse der Regressionsanalyse

-Samenblase und Prostata-

Für die Samenblase ergab die Regressionsanalyse eine nicht signifikante Regression für Androstendion ($p > 0.1$).

Die Untersuchung von 3- β -Androstandiol zeigte nur eine signifikante Regression (p zwischen 0.05 und 0.01). Die Analyse der übrigen Substanzen ergab keine signifikante Abweichung von der Linearität bei hochsignifikanter Regression.

An der Prostata konnte bei Androstandion und Androstendion keine signifikante Regression ($p > 0.1$) erzielt werden.

Für 3- β -Androstandiol ergab sich nur eine signifikante Regression (p zwischen 0.05 und 0.01). Für Testosteronpropionat wurde eine leichte Abweichung von der Liniarität (p zwischen 0.05 und 0.01) festgestellt, die Regression war hochsignifikant ($p < 0.01$). DHT und 3- α -Androstandiol wiesen eine hochsignifikante Abweichung von der Liniarität bei einer hochsignifikanter Regression auf.

Gruppe	Substanz Dosis	Talgdrüsenareale Fläche in mm ²	Flankenorgan Gewicht in mg	Prostata Gewicht in mg	Samenblase Gewicht in mg
1	Dihydrotestosteron 0.03 mg	0.23 ± 0.06	36.3 ± 5.3	245.4 ± 41.6	611.3 ± 108.5
2	0.1 mg	0.32 ± 0.05	51.8 ± 11.0	387.3 ± 68.3	834.1 ± 159.4
3	0.3 mg	0.36 ± 0.07	62.4 ± 11.5	413.7 ± 94.5	1102.7 ± 100.1
4	Testosteronpropionat 0.03 mg	0.12 ± 0.02	22.5 ± 5.3	226.4 ± 68.8	716.7 ± 87.7
5	0.1 mg	0.21 ± 0.05	37.1 ± 4.1	418.9 ± 123.6	1054.1 ± 138.6
6	0.3 mg	0.24 ± 0.05	49.7 ± 4.4	431.1 ± 51.0	1254.5 ± 173.9
7	3- α -Androstadiol 0.03 mg	0.22 ± 0.04	41.3 ± 17.9	132.3 ± 39.1	277.9 ± 55.9
8	0.1 mg	0.31 ± 0.05	56.8 ± 7.0	310.5 ± 44.3	561.3 ± 95.1
9	0.3 mg	0.35 ± 0.07	64.1 ± 6.5	418.7 ± 83.0	764.8 ± 139.7

Tabelle 2: Die Wirkungen verschiedener Konzentrationen von Dihydrotestosteron, Testosteronpropionat und 3- α -Androstadiol auf die Talgdrüsenfläche und die Frischgewichte der Flankenorgane, der Prostata und der Samenblase. In der Tabelle sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Einzelwerte dargestellt.

Gruppe	Substanz	Dosis	Talgrüsenareale Fläche in mm ²	Flankenorgan Gewicht in mg	Prostata Gewicht in mg	Samenblase Gewicht in mg
10	Androstendion	1 mg	0.34 ± 0.05	59.8 ± 12.5	381.9 ± 120.7	688.4 ± 120.7
11		3 mg	0.39 ± 0.04	72.6 ± 13.6	477.2 ± 81.9	961.3 ± 220.9
12		10 mg	0.41 ± 0.07	93.2 ± 26.3	438.3 ± 31.7	1028.5 ± 148.3
13	Androstendion	1 mg	0.12 ± 0.03	43.2 ± 8.0	493.6 ± 136.8	1176.1 ± 175.9
14		3 mg	0.20 ± 0.04	58.9 ± 9.9	534.1 ± 122.9	1130.3 ± 232.6
15		10 mg	0.26 ± 0.06	66.5 ± 21.3	583.3 ± 127.8	1259.7 ± 230.8
16	3-β-Androstendiol	1 mg	0.22 ± 0.04	36.7 ± 6.9	354.2 ± 51.4	826.5 ± 107.2
17		3 mg	0.27 ± 0.05	54.8 ± 11.2	407.2 ± 90.8	951.6 ± 145.1
18		10 mg	0.39 ± 0.04	80.0 ± 20.6	448.0 ± 120.2	981.8 ± 134.6

Tabelle 3: Die Wirkungen verschiedener Konzentrationen von Androstendion, Androstendion und 3-β-Androstendiol auf die Talgrüsenfläche und die Frischgewichte der Flankenorgane, der Prostata und der Samenblase. In der Tabelle sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Einzelwerte dargestellt.

	Androstendion	Androstendion	3- β -Androstandiol	3- α -Androstandiol	Dihydrotestosteron
Androstendion	A Δ hochsignifikante Abweichung von der Parallelität p < 0.01				
3- β -Androstandiol	0.017	0.002 0.050	0.146 0.238 0.351		
3- α -Androstandiol	4.488	1.048 10.201	21.965 33.782 52.223	105.113 175.731 355.974	
Dihydrotestosteron	6.023	1.674 12.927	26.128 38.649 81.461	120.483 203.184 418.353	0.714 1.203 2.088
Testosteronpropionat	0.378	0.035 1.316	3.507 6.254 9.742	17.668 26.337 38.581	0.053 0.129 0.228

Tabelle 4: Ergebnisse der statistischen Untersuchung über die Relative Wirksamkeit der einzelnen Substanzen an den Talgdrüsen. In der Tabelle sind die Mittelwerte einschließlich der oberen und unteren Vertrauensgrenzen dargestellt.

	Androstendion	Androstendion	3- β -Androstandiol	3- α -Androstandiol	Dihydrotestosteron
Androstendion	0.213 0.063 0.451				
3- β -Androstandiol	0.339 0.170 0.574	1.070 0.062 1.85~			
3- α -Androstandiol	5.563 2.037 10.714	22.320 11.807 39.273	23.278 14.947 35.098		
Dihydrotestosteron	4.414 1.476 8.824	16.703 8.258 29.572	18.925 11.809 28.713	0.761 0.494 1.139	
Testosteronpropionat	1.643 0.446 3.664	5.115 2.119 9.319	8.15~ 4.835 12.323	0.253 0.165 0.360	0.336 0.221 0.477

Tabelle 5: Ergebnisse der statistischen Untersuchung über die Relative Wirksamkeit der einzelnen Substanzen an den Flankenorganen

	Androstendion	Androstendion	3- β -Androstendiol	3- α -Androstendiol	Dihydrotestosteron
Androstendion	A * hochsignifikante Abweichung von der Parallelität p < 0.01				
3- β -Androstendiol	1.294 0.585 3.153	A			
3- α -Androstendiol	4.334 2.084 7.348	A	A		
Dihydrotestosteron	25.229 15.740 39.009	A	A	4.408 3.206 6.455	
Testosteronpropionat	59.378 38.208 96.019	A	A	8.427 5.765 13.545	1.502 2.047 2.899

Tabelle 6: Ergebnisse der statistischen Untersuchung über die Relative Wirksamkeit der einzelnen Substanzen an der Samenblase

	Androstendion	Androstendion	3- β -Androstandiol	3- α -Androstandiol	Dihydrotestosteron
Androstendion	hochsignifikante Abweichung von A Δ der Parallelität $p < 0.01$				
3- β -Androstandiol	A	A	A		
Dihydrotestosteron	A	A	12.313 3.974 26.361	A	
Testosteronpropionat	A	A	16.142 5.877 36.193	1.957 1.323 3.657	0.658 1.134 1.994

Tabelle 7: Ergebnisse der statistischen Untersuchung über die Relative Wirksamkeit der einzelnen Substanzen an der Prostata

ABB. 6

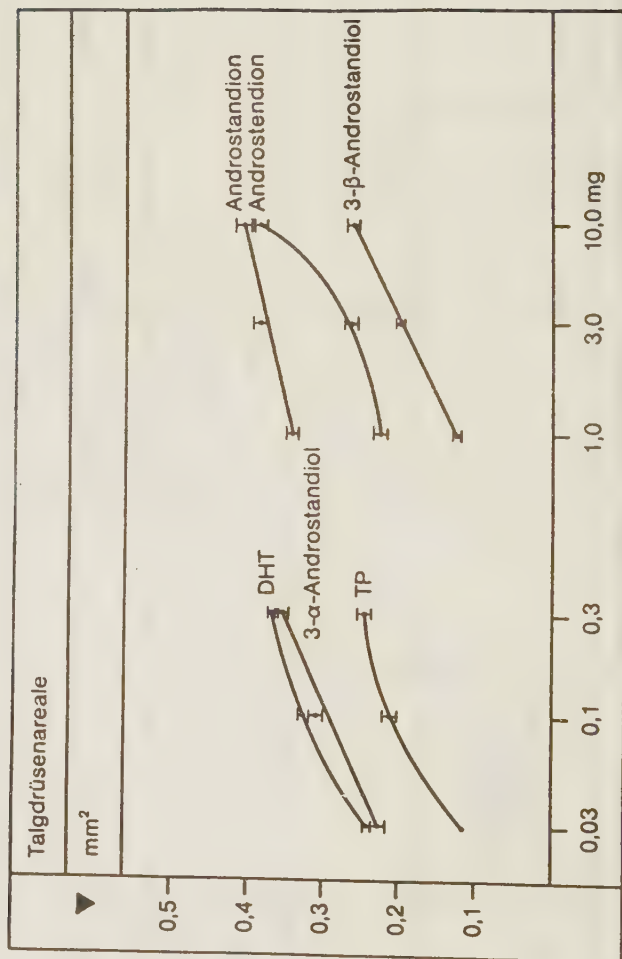
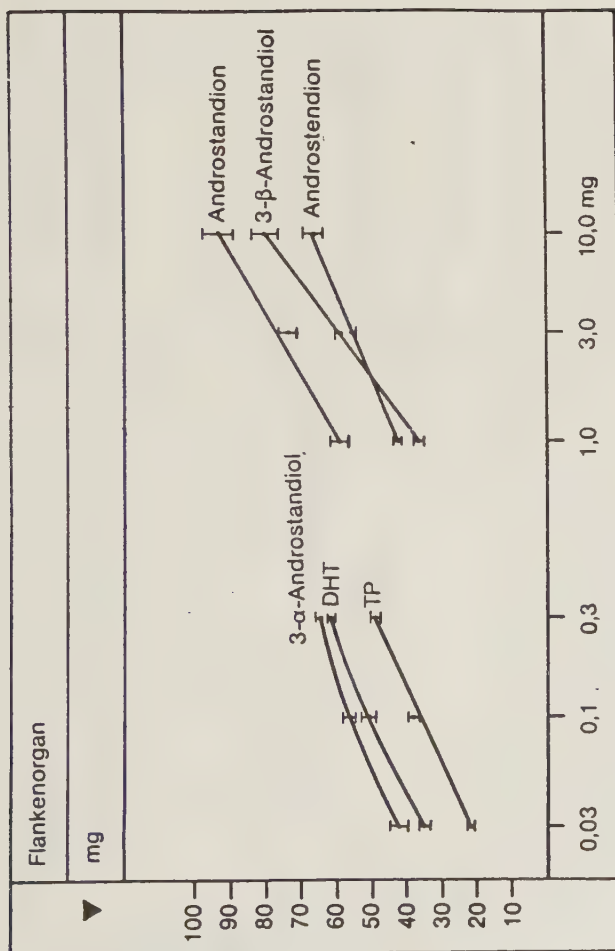
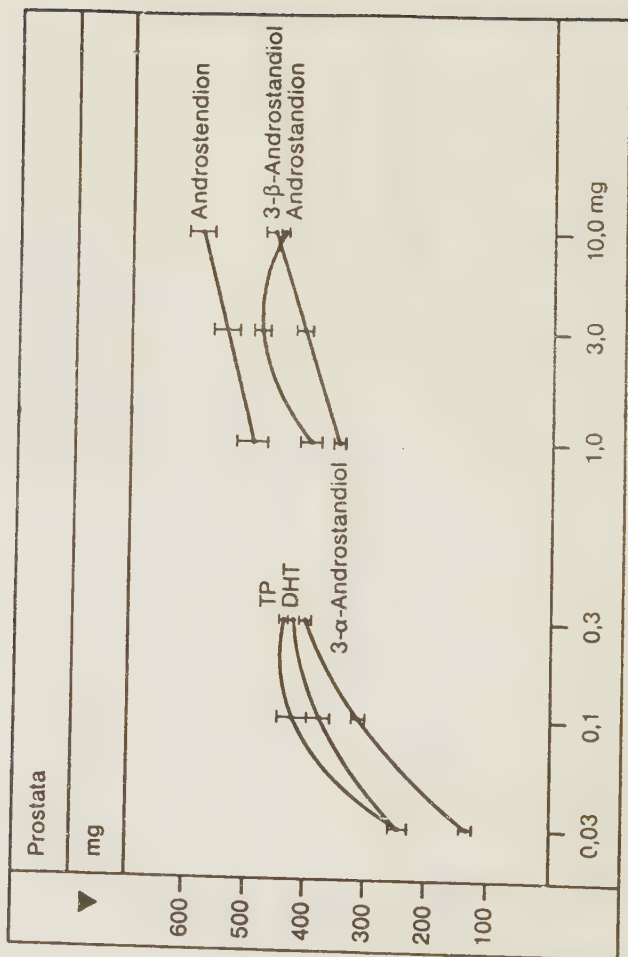
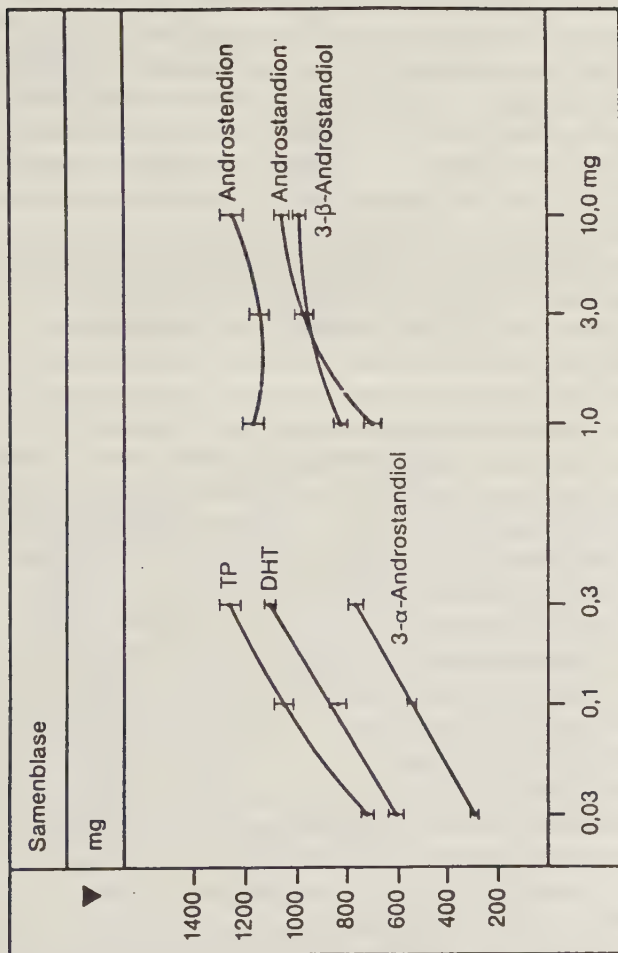


ABB. 7







4. DISKUSSION

Auf der Suche nach brauchbaren Tiermodellen zum Nachweis androgener Wirkungen testeten ARCHIBALD und SHUSTER (1969) in detaillierten Vergleichsstudien die Wirkungen von mehreren Androgenen auf Talgdrüsen, Prostata und Samenblase der Ratte. Sie gelangten dabei zu der Auffassung, daß die Potenz eines Androgens je nach Art des verwendeten Bioassays stark variieren kann. In die gleiche Richtung weisen Beobachtungen von NEUMANN et. al. (1979), die die androgene Stimulation der Haut und akzessorischen Geschlechtsdrüsen des kastrierten syrischen Goldhamsters miteinander verglichen. Sie stellten fest, daß 0.03 mg DHT ausreichten, um den Androgenausfall an den Talgdrüsen zu kompensieren, jedoch die gleiche Dosis nicht genügte, eine entsprechende Stimulation von Prostata und Samenblase zu erreichen. Andererseits zeigten sich andere Androgene, so Testosteron, Pregnenolon, DHEA und Androstendion an der Prostata wirksamer als an den Talgdrüsen. Bekräftigt wurden diese Befunde durch Beobachtungen an ebenfalls kastrierten Hamstern, die mit 0.3 mg DHT substituiert wurden (SCHRÖDER 1981). Bei dieser Dosis entsprechen die Feuchtgewichte der Prostata und Samenblase denjenigen intakter männlicher Tiere, während die Talgdrüsen im Flankenorgan und Ohr deutlich überstimuliert sind. Sowohl die dominierende Stellung von DHT bei den Talgdrüsen als auch die höhere Wirksamkeit von Testosteronproponat gegenüber DHT an der Prostata werden durch die hier erhobenen Befunde eindeutig bestätigt. Ebenso zeichnet sich eine stärkere Stimulation von Prostata und Samenblase gegenüber den Talgdrüsen durch Androstendion ab. Die nicht signifikante Regression gestattete jedoch keine Berechnung der Relativen Wirksamkeit für Androstendion und schränkt so die Aussagefähigkeit des Ergebnisses ein.

Bemerkenswert ist die Fähigkeit von Androstandion, die Talgdrüsen im Gegensatz zu Prostata und Samenblase erstaunlich stark zu stimulieren.

In der Abbildung 10 ist das unterschiedliche Ansprechen der Zielorgane schematisch dargestellt.

Substanz	Talgdrüsen	Flankenorgan	Prostata	Samenblase
Dihydrotestosteron	+++	+++	++(+)	++(+)
Testosteronpropionat	++	++	+++	+++
3- α -Androstadiol	+++	+++	++	++
Androstandion	++	++	(+)	(+)
Androstendion	(+)	(+)	(+)	+
3- β -Androstadiol	(+)	(+)	(+)	(+)

Abbildung 10: Das unterschiedliche Ansprechen der Zielorgane auf verschiedene Androgene im Überblick. Die Symbole haben folgende Bedeutung: +++/++(+) $\hat{=}$ sehr stark wirksam, ++ $\hat{=}$ stark wirksam, + $\hat{=}$ schwach wirksam, (+) $\hat{=}$ sehr schwach wirksam

Es stellt sich die Frage, welche Faktoren für die unterschiedliche Hormonantwort verschiedener Zielgewebe verantwortlich sind. Dabei ist zu diskutieren, ob in den einzelnen Organen unterschiedliche Enzymaktivitäten oder aber unterschiedlicher Rezeptorenbesatz bzw. -affinität die Hauptrolle spielen, anders ausgedrückt: Ist die enzymatische Umwandlung verschiedener Androgenmetabolite in DHT obligate Voraussetzung zur Induktion von Organwachstum und -differenzierung oder sind einzelne Substanzen in der Lage, ebenfalls Androgenrezeptoren zu binden und damit eine biologische Eigenwirkung zu entfalten, ohne unweigerlich in DHT umgewandelt zu werden?

Unbestritten ist heute, daß DHT in vielen Zielorganen eine wichtige Rolle bei der Übermittlung androgener Wirkungen auf zellulärer Ebene spielt. In den Zellkernen der Rattenprostata erscheint DHT

in hoher Konzentration (BRUCHOVSKY und WILSON 1968). In der Prostata der Ratte (ANDERSON und LIAU 1968) und in den Talgdrüsen des syrischen Hamsters (ADACHY und TAKAYASU 1972) wurden spezifische Plasma- und Kernrezeptoren für DHT nachgewiesen.

Für Testosteron sind ebenso spezifische Rezeptoren bekannt. So wurden in Leber, Milz, Pankreas und im Muskelgewebe (GUSTAFSSON und POUSSETTE 1975), in den Nieren (BARDIN et. al. 1978), im Hoden (BAKER et. al. 1977) und im Herzmuskel (KRIEG etl. al. 1976) der Ratte spezifische Testosteronrezeptoren nachgewiesen.

Auf der Suche nach spezifischen Bindungsstellen für das synthetische Androgen Methyltrienolon (R 1881) wurden im Flankenorgan und in der Samenblase des Hamsters und in der Prostata der Ratte Rezeptoren isoliert, die in der Lage waren, Testosteron und DHT mit gleicher Affinität zu binden (BONNE und RAYNAUD 1977).

Schwieriger zu beurteilen ist die Bedeutung des Nachweises eines mikrosomalen Rezeptors in der Rattenprostata mit gleichstarker Affinität zu 3- β -Androstadiol und DHT (ROBEL et. al. 1974), da es KRIEG (1975) in einer vergleichbaren Untersuchung nicht gelang, für 3- α -Androstadiol und 3- β -Androstadiol spezifische Rezeptoren nachzuweisen.

BRUCHOVSKY et. al. (1977) bezweifeln ebenfalls eine biologische Eigenwirkung von 3- β -Androstadiol wie sie aus dem fraglichen Vorhandensein spezifischer Rezeptoren von BAULIEU et. al. abgeleitet wird.

Sie gelangten zu dieser Auffassung, als sie zunächst die Wirkungen von zwei verschiedenen hohen Dosierungen von DHT auf die Prostata der Ratte miteinander verglichen. Sie stellten fest, daß bei der niedrigen Dosis von 40 μ g DHT eine kräftige Steigerung der Produktion und Sekretion der sauren Phosphatase zu beobachten war, während DHT in der 10-fach höheren Dosierung von 400 μ g nur das Organwachstum stimulierte.

Überraschend führte das in der ebenfalls höheren Dosierung von 400 μ g verabreichte 3- β -Androstandiol zu der eben beschriebenen Sekretionssteigerung der sauren Phosphatase, wie sie die niedrige Dosis von DHT auslöste. Da man aus anderen Untersuchungen weiß, daß 3- β -Androstandiol nur zu etwa 10 % in DHT metabolisiert wird, deutet BRUCHOVSKY die vermeintliche Eigenwirkung von 3- β -Androstandiol nur als dosisabhängige Wirkung von DHT. Festzuhalten ist jedenfalls, daß allein der Nachweis von spezifischen Testosteronrezeptoren in zahlreichen Organen die Ansicht in Frage stellt, daß Testosteron nur als ein zirkulierendes Prohormon aufzufassen ist, das erst in den Zielorganen zu den wirksamen Metaboliten DHT umgewandelt wird.

Setzt man also voraus, daß nur Testosteron und DHT die eigentlich aktiven Androgene sind, so müßte man das unterschiedliche Ansprechen der Zielorgane auf die übrigen Androgenmetabolite als Folge wechselnder Enzymaktivitäten deuten. Tatsächlich wurden in vergleichenden Studien stark voneinander abweichende Enzymaktivitäten in verschiedenen Organsystemen gemessen (WARREN 1978): Nach Inkubation von Prostata- und Samenblasengewebe mit 3- α -Androstandiol und 3- β -Androstandiol wurden folgende Konversionsraten bestimmt: 27 % des verabreichten 3- α -Androstandiols metabolisiert in der Samenblase zu DHT, nach Inkubation mit 3- β -Androstandiol war keine Metabolisierung zu DHT zu registrieren. Anders lagen die Verhältnisse bei der Prostata. Hier wurden 61 % des inkubierten 3- α -Androstandiol und 18 % des 3- β -Androstandiol in DHT umgewandelt.

Diese Ergebnisse lassen auf eine deutliche unterschiedliche Aktivität der Enzyme 3- α - und 3- β -Oxidoreductase schließen. Die Aktivität der 5- α -Reductase ist schon seit langem Gegenstand intensiver Forschungen. Hier soll exemplarisch nur eine Untersuchung erwähnt werden (GOMEZ et. al. 1971).

Dabei wurden in den Talgdrüsen des Flankenorgans des syrischen Goldhamsters eine 4 x höhere Konzentration der 5- α -reduzierten Metabolite DHT und Androstandion nachgewiesen als in der übrigen Haut, ein Ergebnis, das die krassen Aktivitätsunterschiede der 5- α -Reductase bereits beim Vergleich einzelner Hautareale verdeutlicht.

NEUMANN et. al. (1979), die wie bereits erwähnt, erstmals auf das unterschiedliche Ansprechen von Talgdrüsen und akzessorischen Geschlechtsdrüsen auf verschiedene Androgene beim syrischen Goldhamster hinwiesen, erklären diesen Befund ebenfalls mit einer unterschiedlichen 5- α -Reductase-Aktivität in Haut und Prostata. Tatsächlich wurden in den Hauttalgdrüsen des Hamsters neben DHT als weiterer 5- α -reduzierter Metabolit, das Androstandion, in außergewöhnlich hoher Konzentration angetroffen. Dieser Befund läßt außerdem auf eine hohe Aktivität der 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in den Talgdrüsen schließen (WILMS, SCHLEUSENER 1979).

SCHWEIKERT (1979) stellte bei der Untersuchung menschlicher Haarwurzeln fest, daß dort nur 5- α -reduzierte Metabolite wie DHT und Androstandion in relevanter Konzentration anzutreffen sind.

Umgekehrt könnten unterschiedlich hohe Enzymaktivitäten ebenso für die höhere Wirksamkeit von Testosteronpropionat und Androstendion an der Prostata gegenüber den Talgdrüsen verantwortlich sein. Die Enzyme 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Steroid- Δ^4 -Isomerase, die die Bildung von Androstendion aus DHEA, einem Precursor der Androgenbiosynthese katalysieren, sind möglicherweise in der Prostata aktiver als in den Talgdrüsen (NEUMANN et. al. 1979). Schließlich würde die erstaunlich hohe Potenz des Androstandions in den Talgdrüsen des syrischen Goldhamsters wie sie in dieser Arbeit zur Geltung kommen durch eine hohe Aktivität der 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase erklärbar. Es wäre vielleicht interessant, die Aktivität dieses Enzyms in den Talg-

drüsen zu messen und in Beziehung zu den übrigen Zielgeweben zu setzen.

Es spricht vieles dafür, daß selbst Untersuchungsergebnisse, die zunächst einen qualitativ unterschiedlichen Rezeptorbesatz vermuten lassen, durch unterschiedliche Enzymmuster bedingt sind. Auch die Ergebnisse der Rezeptorkompetition am homogenisierten Herzmuskel der Ratte (KRIEG 1976), die auf einen scheinbar höhere Affinität des Testosterons verglichen mit DHT zum Androgenrezeptor hindeuten, lassen sich so interpretieren. Begleitende Enzymstudien zeigen, daß durch mangelnde 5- α -Reductaseaktivität im Herzmuskel eine hohe Konzentration von Testosteron am Rezeptor entsteht, was eine Verdrängung von DHT vom Rezeptor zur Folge hat.

Wenn natürliche Androgene in verschiedenen Organen unterschiedlich metabolisieren, so ist anzunehmen, daß auch synthetisierte Antiandrogene, die als Therapeutika eingesetzt werden, dem gleichen Mechanismus unterworfen, ihre Wirkungen nicht in allen Organen gleich stark entfalten. Vielleicht bietet sich hier die Chance, für bestimmte Indikationen wie Akne, Hirsutismus etc. Antiandrogene zu synthetisieren, die unter Berücksichtigung unterschiedlicher Enzymmuster und -aktivitäten in den einzelnen Organen ihre optimale Wirkung nur am gewünschten Ort entfalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die Ansprechbarkeit von Talgdrüsen, Flankenorgan, Prostata und Samenblase des syrischen Goldhamsters nach Behandlung mit sechs Androgenmetaboliten darzustellen. Kastrierte männliche Tiere wurden über einen Zeitraum von 18 Tagen Testosteron, Dihydrotestosteron, 3- α -Androstandiol in Konzentrationen von 0.03 mg, 0.1 mg und 0.3 mg und Androstandion, Androstendion und 3- β -Androstandiol in Konzentration von 1 mg, 3 mg und 10 mg subkutan injiziert.

Die Feuchtgewichte der Flankenorgane, der Prostata und Samenblasen wurden bestimmt. Die Größe der Talgdrüsenareale wurden durch Planimetrie ermittelt.

DHT und 3- α -Androstandiol stimulierten Ohrtalgdrüsen und Flankenorgane besonders stark; Testosteron, ebenso wie das gleich starke Androstandion waren weniger wirksam. Androstendion und 3- β -Androstandiol waren nahezu unwirksam.

Prostata und Samenblase wurden durch Testosteron am nachhaltigsten beeinflusst. DHT und 3- α -Androstandiol zeigten eine deutlich geringere Wirkung. Das schwächer wirksame Androstendion stimuliert Prostata und Samenblase stärker als Flankenorgan und Ohrrentalgdrüse. 3- β -Androstandiol und das in der Haut so wirksame Androstandion haben nur geringe Wirksamkeit.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß unterschiedliche Enzymaktivitäten in den einzelnen Organen vorliegen. Darüberhinaus muß man ausgehend von der höheren Wirksamkeit von Testosteron gegenüber DHT in den akzesorischen Geschlechtsdrüsen auf die Existenz von Rezeptoren schließen, die neben DHT ebenso Testosteron zu binden vermögen.

6. LITERATUR

ANDERSON K.M., LIAO S.

Selective tetention of dihydrotestosterone
by prostatic nuclei

Nature (London) 219, 277-279 (1968)

ARCHIBALD A., SHUSTER S.

The bioassay of androgens and antiandrogens
using sebum secretion in the rat

Proc. Roy. Soc. Med. 62, 887-888 (1969)

BAKER H.W.G., BAILEY D.J., FEIL P.D.

Nuclear accumulation of androgens in perfused
rat accessory sex organs and testis

Endocrinology, 100, 709 (1977)

BARDIN C.W., BULLOK L.P., MILLS N.S.

The role of receptors in the anabolic action
of androgens

In: Receptors and hormon action, Band II,
S. 83, Academic press, New York (1978)

BRUCHOVSKY N., WILSON J.C.

The conversion of testosterone to dihydro-
testosterone by rat prostate in vivo an vitro

J. biol. chem., 243, 2012 (1968)

BURDICK K.H., HILL R.

The topical effect of the antiandrogen
Chlormadinon acetate and some of its chemical
modifications on the hamster costovertebral
organ

Brit. J. Dermatol. 82, Suppl. 6, 15-19 (1970)

COOK T.J., LORINCZ A.C.

Enzymatic detormination of hydroxyteroids
in human surface lipids

J. Invest. Derm. 41, 265-268 (1963)

DE GRAAF H.J.

De invloed van geslachtshormonen op de
smeerklieren

Ned. Tijdschr. Geneeskunde 87, 1450 (1943)

EBLING F.J.

The action of testosterone and oestradiol
in the sebaceous glands and epidermis of the
rat

J. Embryol. exp. Morph. 5, 74-82 (1957)

EBLING F.J., SKINNER J.

The measurement of sebum production in rats
treated with testosterone and oestradiol

Brit. J. Dermatol. 79, 386-392 (1967)

FINNEY D.J.

Parallel line assays

in: Finney D.J., Statistical method in biological
assay

pp 99-138 (1963)

FROST O., GOMEZ E.C.

Testosterone metabolism and androgenic effect

In: Montagna W., van Scott E.J.

Advances in Biology of Skin, (Vol. XII)

Pharmacology of the Skin, pp. 367-379

Appleton-Century-Crafts Educational Division-

Meredith Corporation, Nex York (1972)

FROST P., GOMEZ E.C.

Hamster Flank Organs

Relevance of study with topically applied
androgens

In: Maibach H.

Animal Models in Dermatology pp. 190-202

London: Churchill Livingstone (1975)

GRÄF K.J., NEUMANN F.

Antiandrogene im Test

Sexualmedizin 4, 762-772 (1975)

GUSTAFSSON J.A., POUSETTE A.

Demonstration and Partial Characterisation
of Cytosol Receptors for Testosterone

Biochemistry. Vol. 14, 14 S. 3094 (1975)

HAMILTON J.B., MONTAGNA W.

The sebaceous glands of the hamster

Morphological effects of androgens on
integumentary structures

Amer. J. Anat. 86, 191-234 (1950)

KRIEG M., HORST H.-J., STERBA M.-L.

Binding and metabolism of 3- α -Androstandiol
and 3- β -Androstandiol in the prostate, seminal
vesicles and plasma of the male rats

J. Endor. 64, 529-538 (1975)

KRIEG M., VOIGT K.D.

In vitro binding and metabolism of androgens
in various organs. A comparative study

J. Steroid Biochem. 7, 1005 (1976)

LAPIERE C.

Modifications des glandes sebacees par les
hormones sexuelles appliquees localement sur la
peau des souris

C.R. Soc. Biol., Paris 147, 1302 (1953)

MÄRKEL K.

Zur Kenntnis der Seitendrüsen des Goldhamsters
Zool. Anz. 146, 216-225 (1952)

NEUMANN F., SCHLEUSENER A., ALBRING M.

Pharmakologie der Antiandrogene

In: Hammerstein J., Lachnit-Fixson U., Neumann F.,
Plewig G.

Androgenisierungserscheinungen bei der Frau.

Akne, Seborrhö, androgenetische Alopezie und
Hirsutismus.

Vorträge und Diskussionen eines Symposions,
pp. 149-192

Excerpta medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1979)

PLEWIG G., LUDERSCHMIDT C.

Hamster ear model for sebaceous glands

J. Invest. Derm. 68, 171-176 (1977)

RAYNAUD J.P., BONNE C.

Characterisation and hormonal control of the
androgen receptor in the hamster sebaceous gland.

J. Invest. Derm. 68, 215-220 (1977)

RENNIE P. S., BRUCHOVSKY N., HOOK S.L.

Androgenic regulation of a tissue specific isoenzyme of acid phosphatase in rat ventral prostate

J. Steroid Biochem., 9, 585

ROBEL P., BLONDEAU J.P., BAULIEU E.E.

Androgen receptors in rat ventral prostate microsomes

Biochimica et Biophysica Acta, 373 1-9 (1974)

ROBEL P., LASNITZKY J., BAULIEU E.E.

Hormon metabolism and action: testosterone and metabolites in prostate organ culture

Biochimie 53, 81 (1971)

SANSONE G., REISNER R.M.

Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and normal human skin - a possible pathogenetic factor in acne
J. Invest. Derm. 56, 366-372 (1972)

SCHWEIKERT H.U.

Befunde zum Androgenmetabolismus

In: Hammerstein J., Lachnit-Fixson U., Neumann F., Plewig G.

Androgenisierungserscheinungen bei der Frau.
Akne, Seborrhö, androgenetische Alopezie und Hirsutismus.

Vorträge und Diskussionen eines Symposiums,
pp. 42-50

Excerpta medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1979)

WALKER J.D., WILSON J.D.

The conversion of testosterone to dihydro-
testosterone by skin slices of man

J. Clin. Invest. Derm. 48, 371-379 (1969)

WARREN D.W., AHMAD N.

In vitro conversion of 5- α -reduced
metabolites of testosterone by the seminal
vesicles, ventral prostate glands and testis
of adult rats

J. Steroids Vol. 31 2, 259 (1978)

WILMS H., SCHLEUSENER A.

The effect of zinc ions on the 5- α -reductase
of the sebaceous glands in hamster ears

Acta Endrocrimologica Suppl. 234, 112-113 (1980)

TAKAYASU S., ADACHI K.

The mechanisms of testosterone action on the
sebaceous glands of the syrian hamster

In: Montagna W., v.Scott E.J., Stoughton R.B.

Advances in Biology of Skin

Vol XII Pharmacology of Skin

New York. Meridith Corp. 381-401 (1972)

Herrn Prof. Dr. F. Neumann, dem Leiter des Hauptdepartements Endokriopharmalogie der Firma Schering AG Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und die mir immer gewährte Unterstützung.

Zutiefst Dank verpflichtet bin ich Frau Dr. A. Schleusener für ihre gute Betreuung und ihren fachlichen Rat.

Für die Anleitung zur Durchführung der Versuche danke ich Herrn M. Hiller und Frau C. Naderi herzlichst.

Frau Sperling danke ich für die Unterstützung bei den Fotoarbeiten.

Frau Whitaker gilt mein Dank für das Schreiben des Manuskriptes.

Weiterhin danke ich Herrn J. Kaufmann für Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

- geboren am 21.11.1952 in Bееck
als Sohn von Sophia Milde geb. Hansen und von Josef Milde
- Besuch der Volksschule Bееck 1959-1964,
der Realschule Geilenkirchen 1964-1966
und des Gymnasiums St. Josef Geilenkirchen 1966
bis zum Abitur am 18.05.1972
- Studium der Veterinärmedizin an der FU Berlin 1973-1976
- Studium der Medizin 1976-1980 an der FU Berlin
- Fortsetzung des Studiums an der Universität Erlangen
bis zur Ärztlichen Prüfung 18.11.1982
- Zur Zeit als Assistenzarzt in der Landpraxis
Dr. Stöcker, Rehau tätig.

